

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

588

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 20 juillet 1898, à 1 heure.

PAR

L.-J. PION

ANCIEN PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail du Laboratoire de M. le Professeur Chantemesse

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE

DU

POISON TYPHOÏDIQUE

Président : M. CHANTEMESSE, professeur,

*Juges : MM. { HALLOPEAU, professeur.
 { ROGER et GILLES DE LA TOURETTE, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N^o 588

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 20 juillet 1898, à 1 heure.

PAR

L.-J. PION

ANCIEN PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail du Laboratoire de M. le Professeur Chantemesse

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE

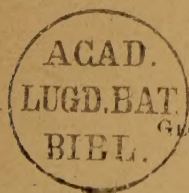
DU

POISON TYPHOÏDIQUE

Président : M. CHANTEMESSE, professeur,

*Juges : MM. { HALLOPEAU, professeur.
 { ROGER et GILLES DE LA TOURETTE, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.



PARIS

GEORGES CARRE ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL.
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Matière médicale et Pharmacologie.	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBENE
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.	DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques.	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses.	JOFFROY.
	RAYMOND.
	BERGER.
Clinique chirurgicale.	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements.	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef des	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	travaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT	LETULLE	RICARD.	WIDAL.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Mon cher Maître,

Permettez-moi de placer sous l'égide de votre autorité scientifique ce modeste travail : entrepris dans votre laboratoire, sous votre direction, inspiré par votre enseignement, il contribuera peut-être pour une bien faible part au développement d'une idée qui vous est chère.

Pendant tout le cours de mes études médicales j'ai senti la bienfaisante influence des conseils que vous m'avez toujours donné avec une extrême bonté.

Aujourd'hui vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Permettez-moi de vous témoigner ici ma très vive reconnaissance et de vous affirmer qu'elle sera durable.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Dont les conseils et les leçons m'ont guidé dans le
cours de mes études médicales.

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS :

WIDAL.
MARFAN.
MÉNÉTRIER.
ACHARD.
LAUNOIS.

MM. LES MÉDECINS DES HOPITAUX :

ÆTTINGER.
DALCHÉ.
COURTOIS SUFFIT
QUEYRAT
GUINON

Il est établi maintenant que l'affection dénommée fièvre typhoïde, est due à un agent pathogène qui est introduit dans l'économie. Cet agent spécifique de la fièvre typhoïde est le bacille d'Eberth ; sans ce bacille pas de fièvre typhoïde.

Il existe dans les matières fécales, les parois de l'intestin, les plaques de Payer, les ganglions mésentériques du foie, les reins, les poumons, la rate ou il existe de bonne heure probablement d'où on a pu l'extraire dès le dixième jour de la maladie en ponctionnant cet organe à l'aide d'un trocart capillaire. On ne le trouve pas facilement dans le sang, sauf dans le sang des taches rosées lenticulaires. Plusieurs auteurs l'ont découvert dans les urines des typhiques, albumineuses et même non albumineuses.

Il se cultive très bien sur le bouillon, sur la gélatine l'agar-agar, sur la pomme de terre.

Par conséquent, la maladie est le résultat d'une infection, infection que l'on reproduit expérimentalement par injection d'une culture de bacilles d'Eberth dans la cavité péritonéale d'un animal ou par injection comme chez le singe et le lapin (Chantemesse et Ramond). Cependant toutes ces cultures sont loin de donner les mêmes résultats vis-à-vis du même animal bien qu'elles soient faites avec une semence unique et dans des conditions semblables, mais dans des milieux nutritifs différents.

Par conséquent, nous sommes en présence de deux faits :

1° Ou bien la maladie est produite par la présence du bacille d'Eberth dans l'économie, et serait par conséquent le résultat d'une infection ;

2° Ou bien ce bacille secréterait une substance qui se diffuserait dans l'organisme à la manière du poison tétanique : nous serions alors en présence d'une intoxication. C'est ce qui expliquerait la disproportion entre la quantité de microbes trouvés et la gravité des effets déterminés par l'expérience.

3° L'infection et l'intoxication seraient concomitantes.

C'est à cette dernière opinion que s'est rangé M. le professeur Chantemesse.

Par conséquent,

Pour que l'éclosion de la maladie ait lieu, il faut :

Que le microbe qui a été introduit dans l'économie ou qui vit à l'état latent dans la cavité intestinale devienne, à un moment donné, un agent pathogène virulent et toxique.

Les expériences faites par M. Sanarelli ne permettent pas de trancher cette question parce que cet auteur a utilisé pour ses recherches une macération non filtrée de bacilles d'Eberth, vieille de plusieurs mois ; tandis que la vraie toxine typhique, celle qui est secrétée dans le corps de l'homme ou bien celle qu'on peut extraire de certaines cultures (Chantemesse) est rapidement détruite par l'oxygène de l'air.

M. Sanarelli a eu affaire à des substances toxiques extraites du bacille d'Eberth, mais non à la vraie toxine typhique soluble.

C'est en présence de ces faits que M. le professeur Chantemesse m'a chargé d'étudier quel pouvait être ce corps, ce poison secrété par le bacille d'Eberth.

Dans toutes les expériences entreprises à ce sujet ; nous avons employé la substance désignée par M. Chantemesse. « *Toxine typhoïque soluble* ».

L'expérience a montré en effet que si on cherche la présence du poison dans les milieux ordinaires où a vécu le bacille thyphique, on ne le trouve pas. Le liquide de culture de microbes par la filtration n'est pas toxique on ne l'est que d'une manière iusignifiante, il ne renferme pas le poison que le microbe secrète dans le corps des typhiques.

Cette « toxine typhoïque soluble » est préparée par M. Chantemesse de la façon suivante :

Dans de l'eau acidulée, il fait digérer une rate par le pepsine d'un estomac de porc et alcalinise le milieu avant la stérilisation. Dans chaque vase de culture, le liquide est largement exposé au contact de l'air.

L'alcalinité légère du début ne disparaît jamais ; elle s'accroît au contraire.

Le milieu doit êtreensemencé avec un bacille typhique très virulent laissé 24 heures dans un sac de collodion enfoui dans le péritoine.

Au bout de 48 heures la culture est très abondante et ne répand aucune odeur. Après cinq à six jours la sécrétion de toxine est au maximum et va peu à peu en diminuant.

Le liquide filtré constitue la substance désignée par M. Chantemesse sous le nom de : « *Toxine typhoïque soluble* ».

Dans le courant de nos recherches, nous avons employé parfois le liquide de culture imaginé par Outchinsky.

Ce liquide est constitué de la façon suivante :

Glycérine	40 à 40 c ³ .
Lactate d'ammoniaque	10 gr.
Chlorure de calcium	0 gr. 10 centigr.
Sulfate de magnésie	0 gr. 20 centigr.
Biphosphate de potasse	1 gr.
Eau Qs.	p. 1000c ³ .

Le précipité qui se forme pendant la neutralisation est abandonné dans le liquide et s'use à mesure que la culture se développe.

Nous avons ajouté à ce liquide :

- 1^o 0 gr. 50 centigr. 0/0 d'urée ;
- 2^o 0 gr. 03 centigr. 0/0 d'acide urique ;
- 3^o 0 gr. 80 à 1 gr 50 centigr. 0/0 de glucose.

L'ensemencement a été fait de la même façon que précédemment.

Dans toutes nos expériences, le lapin a été notre animal de choix. Nous lui avons donné la préférence parce que dans la veine de l'oreille de l'animal, l'injection est facile et que le lapin prend bien la fièvre typhoïde par ingestion puisque au bout de 9 à 10 jours après l'absorption de bacilles, le sérum donne la réaction de Widal.

CHAPITRE I

Historique.

Les premières recherches sur la toxine de la fièvre typhoïde remontent à M. Brieger (1885) qui a extrait des cultures du bacille typhique une base qu'il a appelée « Typhotoxine » et qui paraissait douée de grandes propriétés toxiques.

On sait aujourd'hui qu'il n'y a pas à compter avec les recherches de M. Brieger et que ses ptomaines ne sont que des produits de décomposition dus au traitement que l'on fait subir à la substance albuminoïde ou aux poisons microbiens dans la culture.

Les travaux de M. Salkowski, de MM. Bouveret et Devic sur la pepto-toxine de Brieger ont très bien mis ce fait en lumière en démontrant que l'évaporation des liquides albuminoïdes en présence de l'acide chlorhydrique et leur extraction consécutive avec l'alcool sont déjà capables par elle-même de produire artificiellement des corps considérés par Brieger comme des ptomaines.

Et c'est ce qui explique pourquoi les détails que nous a donné M. Brieger sur l'action de la « typhotoxine » ne présentent aucune analogie avec l'état morbide de la fièvre typhoïde expérimentale.

Quelque temps après, deux anglais (MM. W. S.

Feuwick et J. Bokenmann, tirent les conclusions suivantes sur la rate des typhiques : « Trois variétés de substances chimiques peuvent être retirées de la rate :

Une albumose.

Un alcaloïde.

Des corps gras.

L'injection de l'extrait albumineux à des rats et à des cobayes provoque une élévation de la température du corps qui dure trente heures et s'accompagne d'anorexie et d'amaigrissement. Ordinairement les animaux survient : quand ils succombent on ne trouve aucune lésion caractéristique.

L'administration de l'alcaloïde, des corps gras extraits de la rate ne donne lieu à aucun trouble pathologique.

De même que celui de Brieger, de même que celui de Luff qui dit avoir retiré des urines des typhiques une substance analogue à celle de Brieger, ce travail ne nous renseigne nullement sur la nature du poison typhoïdique.

Un travail récent de MM. Brieger et Frankel nous donne à ce sujet quelques détails.

Leurs cultures débarrassées par la filtration de microbes et concentrées dans le vide à 30° au tiers de leur volume sont traitées par dix volumes d'alcool et quelques gouttes d'acide acétique.

Le précipité obtenu est dissout dans l'eau, saturé par du sulfate d'ammonium et dialysé : La partie dialysée se montra inactive. Celle qui était sur le filtre donna les réactions de l'albumine ordinaire et manifesta un pouvoir toxique ; les cobayes étaient peu sensibles ;

les lapins mourraient au bout de quelques jours sans lésions appréciables.

Pour ces auteurs, le poison typhoïque était donc de nature albuminoïde.

Cette conception a été quelque peu réfutée par M. Duclaux dans ses leçons sur les matières albuminoïdes.

Cet auteur a montré en effet que les toxines microbiennes se précipitent parfois comme si elles étaient des globulines ou des albumines, de là le nom d'albumo-toxine, de globulo-toxine, etc.

Dans des expériences très précises M. Duclaux a montré que certains corps, sulfate de quinine, sulfate de strychnine, de brucine, etc., en dissolution dans un milieu albumineux pouvaient se précipiter avec l'albumine sous l'influence de sels neutres, ne pas pouvoir en être isolés si ils sont en faible quantité ou s'ils sont noyés dans un excès d'albumine ; ils en restent cependant distincts et ne sont pas plus une albumo-toxine que l'albumine précipitée avec eux est une matière toxique.

Par conséquent nous sommes encore loin de la solution du problème.

Plus récemment, M. Chantemesse a apporté un argument sérieux en faveur de l'existence du poison typhoïdique.

Dans des expériences très précises, M. Chantemesse a démontré :

1° Que dans les milieux ordinaires où l'on cultive le bacille typhique, la filtration prive le liquide de toute propriété toxique ou à peu près.

2° Que dans le liquide de culture dont il a indiqué la

composition, la substance toxique semble y être dissoute.

En effet :

1° Augmentation progressive du pouvoir toxique et diminution rapide :

2° Les expériences faites simultanément avec le liquide non inoculé, et le liquide après 6 jours d'ensemencement nous démontrent la présence d'une réaction chimique :

Augmentation de l'alcalinité ;

Augmentation du poids d'extrait sec ;

Diminution du poids des cendres et de la densité ;

Altération par la chaleur ;

Altération par l'exposition à l'air ;

Phénomènes que nous avons vu se reproduire constamment, ainsi que leur changement selon l'âge de la culture.

Par conséquent la dénomination de « toxine typhoïque soluble » est justifiée et les résultats erronés des auteurs précédents semblent pouvoir être expliqués.

CHAPITRE II

Le problème doit maintenant être posé de la façon suivante ?

Existe-t-il dans la « toxine brute » une ou plusieurs substances :

Quelle en est la nature ?

La première condition pour répondre à la première question serait d'avoir à sa disposition un procédé d'extraction rapide car nous savons l'action néfaste de l'air sur la « toxine brute ».

Nous ne pouvions donc employer les divers procédés existant actuellement car, outre les nombreux agents chimiques qui interviennent dans l'extraction, une longue manipulation et une forte chaleur sont nécessaires :

Après de nombreux essais infructueux, nous avons eu quelque résultat en mettant à profit la propriété suivante de la « toxine brute, (Congrès de Madrid. 1898).

Le chlorure de calcium, en solution saturée, mélangé avec la « toxine brute » donne lieu à la formation d'un précipité gélatineux.

Ce précipité d'après nos expériences retient la totalité du poison, car :

1°) Lavé aussi complètement que possible, et injecté dans le péritoine il se montre toxique et fait périr les

animaux avec les lésions de la « toxine brute » ; alors que la partie liquide ne possède aucune action :

2°) Desséché au contact de l'air même étuve à 37°, il perd à peu près toute son action.

3°) Dans le vide il conserve quelque temps son action.

4°) La calcination au rouge lui enlève environ trois dixièmes de milligramme.

Ceci établi, l'épuisement de ce précipité par l'alcool absolu nous a fourni par évaporation du dissolvant un résidu brunâtre, soluble dans l'eau, d'odeur légèrement empyreumatique et possédant les réactions chimiques suivantes :

Précipité par l'addition de chlorure de platine.

Ne donne rien avec le chlorure d'or.

Précipité par l'addition de chlorure mercurique.

Léger précipité jaunâtre par l'addition d'acide pierique.

Quant aux résultats physiologiques, ils ne nous ont rien fourni de positif.

Nous avons obtenu il est vrai la mort de nos animaux environ 48 heures après l'injection intra-péritonéale. Ceux-ci, avaient il est vrai, présenté une légère diarrhée accompagnée d'hypothermie et une légère parésie des membres postérieurs ; mais les résultats trouvés à l'autopsie furent négatifs.

Peut-être avons nous injecté une trop forte dose de poison ou bien celui-ci avait-il subi au contact de l'air une altération.

Pour répondre à ces objections, nous avons essayé de modifier le procédé d'extraction afin d'éviter le plus possible le contact de l'air.

La « Toxine brute » traitée par l'acide oxalique et épuisée par l'éther donne après évaporation du dissolvant un résidu brunâtre onctueux possédant une odeur empyreumatique spéciale, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

De ce résidu, on peut extraire un chlorhydrate cristallisé possédant des réactions chimiques très nettes :

Précipité abondant avec le chlorure de platine.

Aucun avec le chlorure d'or.

Précipité blanc jaunâtre avec l'acide phospho-molybdique ainsi qu'avec l'iodure double de mercure et de potassium.

Précipité brunâtre avec l'iodure ioduré de potassium.

Léger précipité blanchâtre avec le tannin.

Ces réactions sont fugaces, elles disparaissent au bout de quelques heures et ce sel semble être très déliquescent.

La quantité de cette substance que nous avons retiré de la « toxine brute » est en quantité peu considérable relativement au volume du liquide employé.

Cette substance est toxique pour les animaux :

Le lapin, le cobaye meurent après l'injection intrapéritonéale de quelques centigrammes, après avoir présenté des phénomènes d'excitations et d'hyperthermie.

Outre ce corps susceptible de cristalliser, nous avons retiré de la « toxine brute » une substance albuminoïde dont l'action sur les animaux a été nulle dans toutes nos expériences.

CONCLUSIONS.

D'après nos expériences il est aisé de voir que le corps que nous avons isolé de la « toxine brute » est tout à fait différent des produits obtenus par les différents auteurs.

Ce corps que nous n'hésitons pas à dénommer alcaloïde est-il la véritable substance toxique ?

Nous ne pouvons nous prononcer.

Bien que nos animaux inoculés soient morts dans un temps relativement court, l'autopsie ne nous a montré que des lésions de péritonite généralisée.

L'injection intra-veineuse a toujours fourni des résultats négatifs, même avec des doses relativement considérables de sel.

Par conséquent, ce corps ne nous semble pas être la substance toxique de la « toxine brute » puisque nous n'avons pu obtenir malgré nos expériences répétées sur les animaux, aucun symptôme clinique de l'affection morbide. Nous pensons, mais nous ne pouvons encore l'affirmer vu le peu d'expériences faites à ce sujet, que la substance toxique contenue dans la « toxine brute », devrait être rangée dans la classe des diastases.

Les propriétés chimiques ;

Précipitation par l'alcool fort ;

Destruction par l'alcool fort par un contact prolongé ;

Sa précipitation par certains précipités floconneux à l'état naissant ;

L'impossibilité de la dialyse à travers le papier parchemin ;

Semblent en effet nous indiquer de diriger nos recherches de ce côté.

Vu par le Doyen :

BROUARDEL

Vu par le Président de la Thèse :

A. CHANTEMESSE

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Médecine,

GRÉARD.

